

## بررسی اثر کاربامازپین بر تکوین غدد جنسی موش های صحرائی ماده

میترا نادری فر<sup>۱</sup>، مینو محمودی<sup>۱\*</sup>، محمد جعفری<sup>۲</sup>، سیامک شهیدی<sup>۳</sup>

گروه زیست شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد همدان، همدان، ایران؛ گروه پاتولوژی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران؛ مرکز

تحقیقات فیزیولوژی اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران.

تاریخ دریافت: ۹۳/۱۲/۱۸ تاریخ پذیرش: ۹۴/۳/۲۶

### چکیده:

زمینه و هدف: کاربامازپین یکی از داروهای موثر در درمان صرع می باشد و استفاده از آن همراه با اثرات تراژونیک است. هدف این مطالعه بررسی اثر کاربامازپین بر تکوین غدد جنسی موش صحرائی ماده می باشد.

روش بررسی: در این مطالعه تجربی ۶۰ سر موش صحرائی باردار به ۲ دسته تقسیم شدند که هر دسته شامل گروه های کنترل، شم، دوزهای ۱۰، ۱۵ و ۳۰ mg/kg داروی کاربامازپین بودند. تمامی تزریق ها به صورت درون صفاقی در روزهای ۱۸-۱۴ بارداری (تکوین جنینی غدد جنسی)، و در روزهای ۱۰-۰ پس از تولد (تکوین پس از تولد غدد جنسی) انجام شد. به زاده های هر دو گروه اجازه داده شد تا به سن ۷ هفته برسند؛ سپس تخمدان راست آن ها خارج و مورد رنگ آمیزی بافتی هماتوکسلین و ائوزین قرار گرفتند. داده ها با استفاده از آنالیز آماری یک و دو طرفه ANOVA و آزمون تعقیبی Tukey تجزیه و تحلیل شدند.

یافته ها: نتایج حاصل نشان می دهد که استفاده از کاربامازپین سبب افزایش تعداد اووسیت های اولیه و کاهش تعداد اووسیت های ثانویه، فولیکول گراف و جسم زرد می گردد. در مقایسه بین گروه های تکوین جنینی و پس از تولد، مشاهده می شود که تعداد اووسیت های اولیه فقط در دوز ۳۰ mg/kg تکوین جنینی افزایش معنی داری در سطح ( $P < 0/001$ ) نسبت به تکوین پس از تولد داشته است. تعداد اووسیت های ثانویه در تمامی دوزهای تیمار شده تکوین جنینی در سطح ( $P < 0/01$ ) کاهش معنی داری را نسبت به تکوین پس از تولد نشان می دهد؛ همچنین مشاهده می شود که تعداد فولیکول های گراف و جسم زرد در گروه های تیمار شده تکوین جنینی کاهش معنی داری در سطح ( $P < 0/001$ ) را نسبت به تکوین پس از تولد در تمامی دوزها دارد.

نتیجه گیری: این مطالعه نشان داد که مصرف کاربامازپین در طی مراحل ارگانوژنز می تواند اثرات منفی بر غدد جنسی ماده اعمال کند. بنابراین به نظر می رسد که غدد جنسی حساسیت زیادی نسبت به کاربامازپین داشته و این حساسیت وابسته به دوز می باشد.

واژه های کلیدی: کاربامازپین، غدد جنسی ماده، تکوین جنینی، تکوین پس از تولد، موش صحرائی.

### مقدمه:

موثرتر را می طلبد (۳). داروهای ضد تشنج نه تنها در افراد مبتلا به صرع بلکه به عنوان تثبیت کننده خلق و خوی در بیماران مبتلا به اختلالات روانی استفاده می شوند (۴). از آنجا که بارداری خطر بروز و عود برخی از اختلالات روانی را افزایش می دهد، زنان بارداری که از اختلالات خلقی رنج می برند، اغلب به درمان با تثبیت کننده های خلق و

صرع دومین اختلال شایع مغزی است (۱) و تقریباً ۸۰ درصد از ۵۰ میلیون نفر جمعیت مبتلا به صرع در دنیا، در کشورهای در حال توسعه زندگی می کنند (۲). درمان صرع با کمک نسل سوم داروهای ضد صرع پیشرفت کرده است؛ اما مقاومت در برابر این داروها و همچنین تحمل ناپذیری در ۲۰-۳۰ درصد بیماران، نیاز به داروهای جدید و

خو (نظیر کربنات لیتیم، والپروئیک اسید، کاربامازپین و لاموتریژین)، داروهای ضد افسردگی یا ضد روان پریشی نیاز دارند (۶،۵). کاربامازپین یکی از داروهای ضد صرع است که در درمان تشنجات پاریتال، عمومی تونیک-کلونیک و نیز اختلالات روحی مورد استفاده قرار می گیرد. مکانیسم عمل کاربامازپین مسدود کردن کانال های سدیم در طی تحریک عصبی شدید و مکرر می باشد (۷). کاربامازپین در تسکین برخی دردهای نوروپاتی به خوبی پاسخ می دهد (۸،۹). از آنجایی که شیوع اختلالات تشنجی و صرع در کودکان بیشتر از بزرگسالان می باشد، داروهای ضد تشنج نیز در این گروه سنی بیشتر مورد استفاده قرار می گیرند (۱۰). همچنین تحمل پذیری خوب داروی کاربامازپین، باعث شده تا مصرف این دارو توسط مادران باردار به راحتی صورت گیرد. بررسی های انجام شده بر روی اثرات مصرف داروی کاربامازپین در طی بارداری نشان دهنده بروز مجموعه ای از نقایص جمجمه ای-صورتی شامل میکروسفالی، چین های اپیکانتیک، شکاف های پلکی روبه بالا، هایپوپلازی ماندیل، بینی کوتاه، فیلتروم طویل، لب بالای نازک، شکاف لب و کام (۱۳-۱۱)، نقایص چشمی به صورت باز بودن یک یا دو چشم، اگزوفتالمی، تغییر در شکل اپی تلیوم عدسی، چین خوردگی شبکیه و قرنيه (۱۴)، ناهنجاری های قلبی و نقایص لوله عصبی، کاهش رشد، تأخیر تکوینی و هایپوپلازی ناخن ها یا بندهای انتهایی انگشتان (۱۵،۱۶)، ناهنجاری های اسکلتی مثل بدشکلی جمجمه و مهره ها و کوچکی انگشتان جنین می باشد (۱۷)؛ همچنین در مطالعه بر روی اثرات کاربامازپین بر غدد جنسی نر شاهد تأثیرات مطالعه شده آن بر غدد جنسی نر می باشد. چنانچه استفاده از کاربامازپین در زمان پس از تولد باعث آسیب در اپیتلیوم اسپرم ساز، ادم بینابینی بیضه، کاهش سطوح تستوسترون و افزایش سطوح

استرادیول (۱۸) و کاهش حجم اپیتلیوم غده ای، مجرای غده ای و استرومای فیروماسکولار پروستات به علت افزایش جمعیت ماست سل ها و ماکروفاژها در دوران پیش از بلوغ و بلوغ می شود که سبب آسیب جدی پروستات در مرحله بزرگسالی می گردد (۱۹). از آنجا که داروهای ضد تشنج به صورت طولانی مدت مصرف می شوند، لذا یکی از معیارهایی که بایستی در انتخاب یک دارو در کودکان و زنان باردار در نظر گرفت، اثرات احتمالی آن دارو بر فعالیت های مختلف از جمله فعالیت دستگاه تولید مثل است. افراد نابالغ نسبت به تخریب غدد درون ریز و همچنین گنادها حساس می باشند. زیرا در این مرحله سیستم تولید مثلی در حال تکامل بوده و تغییرات کوچک در سطح هورمون های درون ریز می تواند منجر به تغییرات ساختاری و عملکردی دائمی گردد (۲۰). تخمدان عضوی است که در طی چرخه تولید مثل دچار تغییرات ساختاری و عملکردی فراوانی می شود (۲۱). پژوهشگران نشان داده اند که LH و FSH می تواند در رشد و تکامل فولیکول های آغازین نقش اساسی داشته باشند (۲۲). برخی از مواد می توانند بر ترشح گنادوتروپین های هیپوفیز اثرگذار بوده و در نتیجه بر عملکرد و ساختار تخمدان اثرگذارند (۲۳)؛ لذا با توجه به بررسی های به عمل آمده بر روی اثرات کاربامازپین، مطالعه ای در خصوص اثرات این دارو بر روی غدد جنسی ماده انجام نشده و هدف مطالعه حاضر بررسی اثر کاربامازپین بر تکوین غدد جنسی موش صحرائی ماده می باشد.

### روش بررسی:

در این مطالعه تجربی از موش های صحرائی بالغ نژاد ویستار با میانگین وزنی ۲۲۰-۲۰۰ گرم و سن ۸-۹ هفته استفاده شد. حیوانات در شرایط آزمایشگاهی کنترل شده و در اتاق حیوانات دانشگاه آزاد واحد همدان با تناوب روشنایی و

تاریکی ۱۲ ساعته و دمای ۲۰ تا ۲۲ درجه سانتیگراد و رطوبت ۵۰ تا ۵۵ درصد نگهداری شدند. غذای خشک استاندارد و آب تهیه و در محیط قرار داده شد. کلیه مراحل نگهداری و آزمایش بر اساس اصول اخلاقی کار با حیوانات انجام شد. دو هفته پس از قرارگیری حیوانات در این شرایط و محیط، سه سر موش ماده به همراه یک سر موش نر از همان گونه برای یک شب در قفس قرار داده شدند. رویت پلاک واژینال در صبح روز بعد نشان دهنده وقوع جفت گیری و تعیین روز صفر بارداری (GD0) بود. ۶۰ سر موش ماده باردار به صورت تصادفی به ۲ دسته تقسیم شدند که هر دسته شامل گروه های ۶ تایی کنترل، شم و گروه های تجربی به ترتیب دریافت کننده ۱۰، ۱۵ و ۳۰ از داروی کاربامازپین بود (از دوزهای زیر LD<sub>50</sub> استفاده کردیم) (۲۷، ۲۴-۲۶). طبق روش آزمایش برای بررسی تکوین جنینی تخمدان ها، ۳ گروه از ماده های باردار از روز ۱۴ (GD14) لغایت ۱۸ (GD18) دوره بارداری در ساعت ۱۰ صبح پس از توزین، دارو را در دوزهای مورد نظر به صورت داخل صفاقی دریافت کردند؛ همچنین به ۳ گروه دیگر از ماده های باردار اجازه دادیم تا روند بارداری شان به طور طبیعی طی گردد؛ سپس زاده های ماده آن ها را جدا کرده و از روز تولد تا ۱۰ روز پس از تولد، هر روز در ساعت ۱۰ صبح بعد از توزین، دارو را در دوزهای تعیین شده به صورت داخل صفاقی به منظور بررسی تکوین پس از تولد تخمدان ها دریافت نمودند.

گروه های کنترل هیچ ماده ای دریافت نکردند و گروه های شم محلول ۱ درصد توین ۲۰ در نرمال سالین را به صورت درون صفاقی دریافت نمودند. به زاده های همه گروه ها اجازه داده شد تا به سن ۷ هفته برسند از آنجا که هم سیکل بودن موش های مورد مطالعه در زمان تهیه نمونه های بافتی ضروری می باشد، قبل از جراحی، به

حیوانات ۱ mg استروژن به صورت عضلانی تزریق شد، ۴۲ ساعت بعد ۵۰۰ mg پروژسترون به صورت عضلانی تزریق گردید، پس از گذشت ۶ ساعت، از حیوانات اسمیر واژنی تهیه شد و نمونه ها زیر میکروسکوپ نوری مورد بررسی قرار گرفتند. بر اساس نوع سلول های موجود در اسمیر واژنی اکثر حیوانات مورد آزمایش در فاز متا استروس بودند و چنانچه تفاوت هایی وجود داشت یک یا دو روز طول می کشید تا حیوان به سیکل مورد نظر برسد سپس تشریح می گردید. برای جراحی حیوانات توسط کلروفورم بیهوش شدند جهت ایجاد همسانی در بین گروه های مورد مطالعه از همه حیوانات، تخمدان راست را خارج کرده در سرم فیزیولوژیک قرار داده شد و پس از حذف چربی های اضافه اطراف بافت، وزن آن ها توسط ترازوی دیجیتالی اندازه گیری گردید و به منظور فیکس شدن، به مدت ۲۴ ساعت در محلول فرمالین ۱۰ درصد نگهداری شد پس از مرحله تثبیت فرآیندهای معمول برای آماده سازی بافت نظیر آبگیری، شفاف سازی و آغشتگی با پارافین انجام گرفت؛ برش های ۵-۴ میکرومتری با میکروتوم به روش مقاطع سریالی تهیه شد و مورد رنگ آمیزی (H and E) قرار گرفتند. برای این منظور ابتدا لام را حداقل یک ساعت در فور C° ۶۰ گذاشته، سپس جهت پارافین زدایی آن را به مدت ۲۰ دقیقه در گزلبول قرار می دهیم، پس از آنکه مراحل آبگیری در الکل و شستشو با آب جاری را طی کرد، لام را درون رنگ هماتوکسیلین به مدت ۲۰ دقیقه قرارداده سپس با آب جاری شستشو داده و لام را درون اسید الکل ۱ درصد به صورت یک دیپ گذاشته و پس از شستشو با آب، به مدت ۳۰ ثانیه درون رنگ اتوزین گذاشته و با آب شستشو داده و به مدت چند ثانیه درون الکل ۹۶ درجه قرار داده، سپس چسب انتلان را روی بافت قرار داده و لامل می گذاریم. نمونه ها توسط میکروسکوپ نوری مورد بررسی قرار گرفتند.

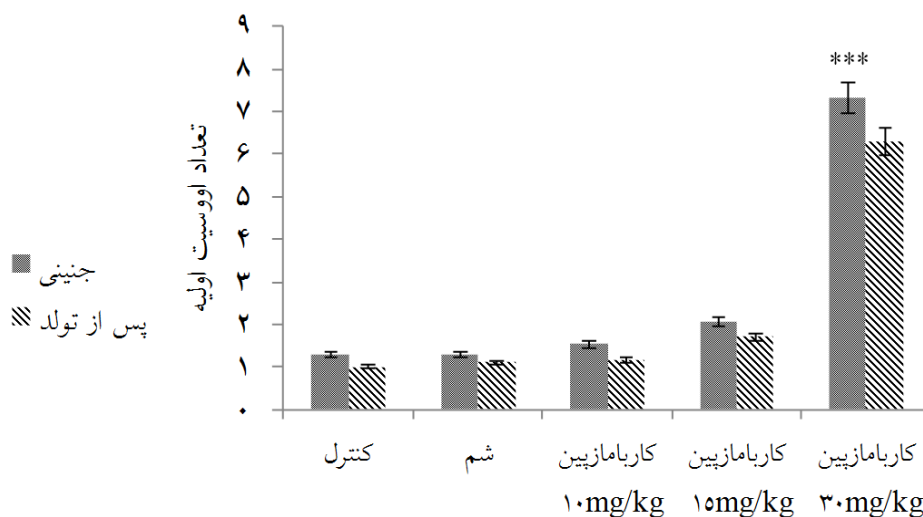
معنی دار بودن اختلافات در بین گروه های مورد بررسی در نظر گرفته شد.

### یافته ها:

در مقایسه تعداد اووسیت های اولیه در مراحل تکوین جنینی و پس از تولد، شاهد افزایش تعداد این اووسیت ها در هر دو گروه بودیم؛ همچنین دوز ۳۰ mg/kg داروی کاربامازپین منجر به افزایش معنی دار تعداد فولیکول های اولیه در گروه تکوین جنینی نسبت به گروه تکوین پس از تولد در سطح ( $P < 0/001$ ) خواهد شد. لازم به ذکر است که اختلاف بین سایر گروه ها از نظر آماری معنی دار نمی باشد ( $P > 0/05$ ) (نمودار شماره ۱).

پودر خالص کاربامازپین از شرکت داروسازی سبحان دارو (ایران) تهیه شد و از توین ۲۰ (Merk/آلمان) به عنوان حلال استفاده گردید. هورمون های استروژن و پروژسترون از شرکت داروسازی ابوریحان (ایران) تهیه گردید.

جهت تجزیه و تحلیل داده های حاصل از مطالعات مورفولوژیک و هیستولوژیک در بین گروه های تحت بررسی از آنالیز آماری یک طرفه و دو طرفه ANOVA و آزمون تعقیبی Tukey استفاده شد که در این خصوص از نرم افزار SPSS جهت تعیین اختلاف بین گروه های مورد بررسی استفاده گردید. در طول مطالعات  $P < 0/05$  به عنوان سطح



**نمودار شماره ۱:** مقایسه اثر دوزهای ۱۰، ۱۵ و ۳۰ میلی گرم بر کیلوگرم کاربامازپین بر تعداد اووسیت های اولیه

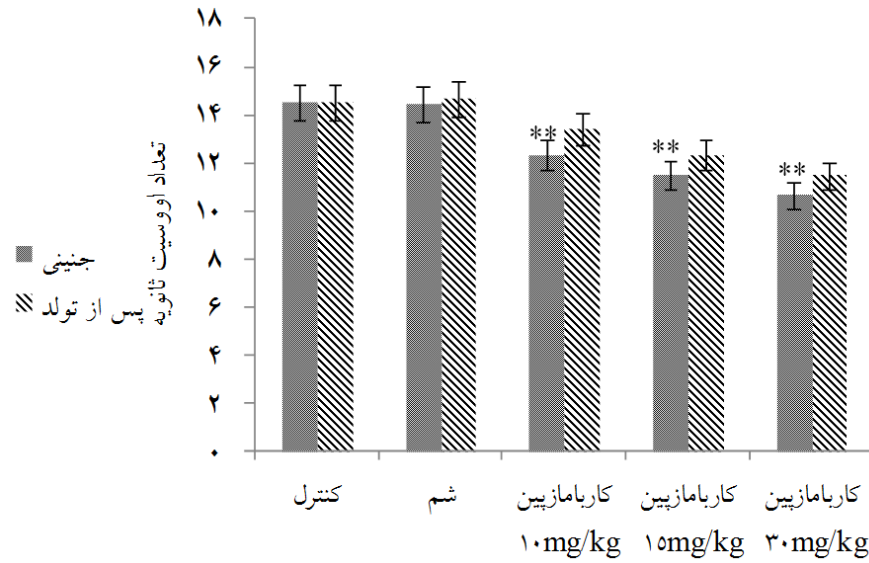
نسبت به گروه های کنترل و شم در مراحل تکوین جنینی و پس از تولد

\*\*\* نشان دهنده اختلاف  $P < 0/001$  نسبت به گروه تکوین پس از تولد.

دادند. لازم به ذکر است که اختلاف بین گروه های کنترل و شم از نظر آماری معنی دار نمی باشد ( $P > 0/05$ ) (نمودار شماره ۲).

در بررسی داده های حاصل از مقایسه تعداد فولیکول های گراف در مراحل تکوین جنینی و پس از تولد، شاهد کاهش تعداد این فولیکول ها در هر دو گروه بودیم.

همچنین در بررسی داده های حاصل از مقایسه تعداد اووسیت های ثانویه در مراحل تکوین جنینی و پس از تولد، شاهد کاهش تعداد این اووسیت ها در هر دو گروه بودیم؛ همچنین هر سه دوز داروی کاربامازپین کاهش معنی داری در سطح ( $P < 0/01$ ) از نظر تعداد فولیکول های ثانویه در گروه تکوین جنینی نسبت به گروه تکوین پس از تولد نشان



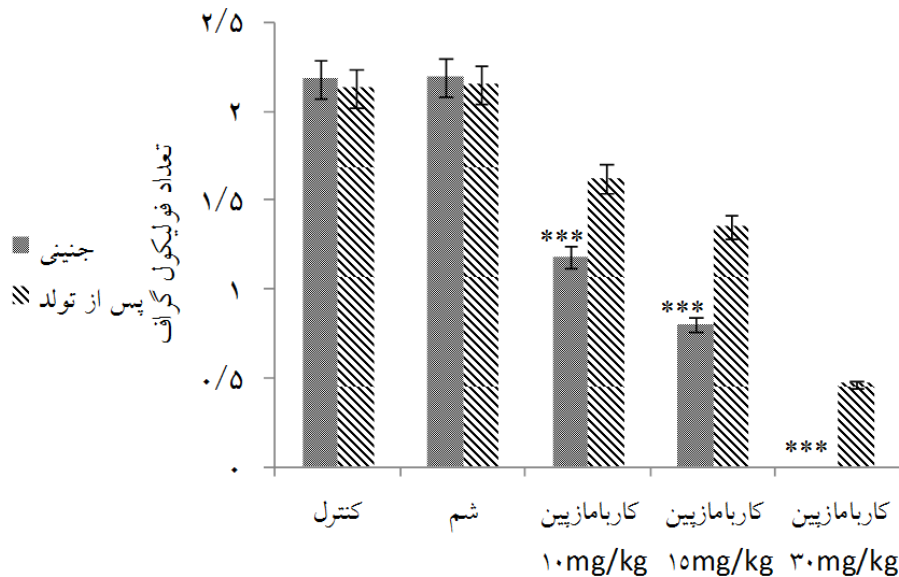
**نمودار شماره ۲: مقایسه اثر دوزهای ۱۰، ۱۵ و ۳۰ میلی گرم بر کیلوگرم کاربامازپین بر تعداد اووسیت‌های**

**ثانویه نسبت به گروه‌های کنترل و شام در مراحل تکوین جنینی و پس از تولد**

\*\*\*: نشان دهنده اختلاف  $P < 0/01$  نسبت به گروه تکوین پس از تولد.

از تولد در سطح ( $P < 0/001$ ) خواهد شد. لازم به ذکر است که اختلاف بین گروه‌های کنترل و شام از نظر آماری معنی دار نمی باشد ( $P > 0/05$ ) (نمودار شماره ۳).

همچنین مشخص شد که هر سه دوز داروی کاربامازپین منجر به کاهش معنی دار تعداد فولیکول‌های گراف در گروه تکوین جنینی نسبت به گروه تکوین پس



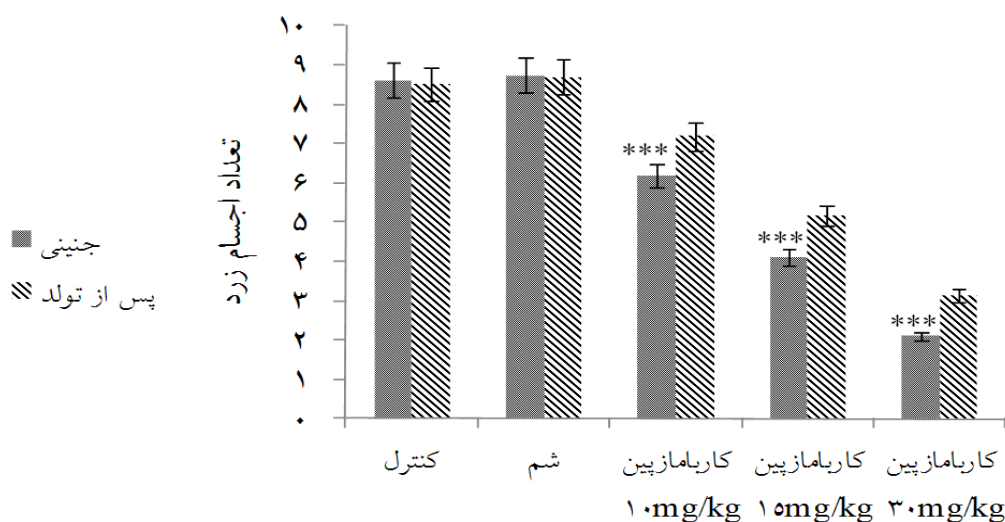
**نمودار شماره ۳: مقایسه اثر دوزهای ۱۰، ۱۵ و ۳۰ میلی گرم بر کیلوگرم کاربامازپین بر تعداد فولیکول‌های**

**گراف نسبت به گروه‌های کنترل و شام در مراحل تکوین جنینی و پس از تولد**

\*\*\*: نشان دهنده اختلاف  $P < 0/001$  نسبت به گروه تکوین پس از تولد.

تعداد اجسام زرد در گروه تکوین جنینی نسبت به گروه تکوین پس از تولد در سطح ( $P < 0/001$ ) خواهد شد. لازم به ذکر است که اختلاف بین گروه‌های کنترل و شم از نظر آماری معنی دار نمی‌باشد ( $P > 0/05$ ) (نمودار شماره ۴).

در بررسی داده‌های حاصل از مقایسه تعداد اجسام زرد در مراحل تکوین جنینی و پس از تولد، شاهد کاهش تعداد آن‌ها در هر دو گروه بودیم؛ همچنین مشخص شد که هر سه دوز داروی کاربامازپین منجر به کاهش معنی دار



**نمودار شماره ۴:** مقایسه اثر دوزهای ۱۰، ۱۵ و ۳۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم کاربامازپین بر تعداد اجسام زرد

نسبت به گروه‌های کنترل و شم در مراحل تکوین جنینی و پس از تولد

\*\*\* نشان دهنده اختلاف  $P < 0/001$  نسبت به گروه تکوین پس از تولد.

## بحث:

بالیینی حاکی از آن است که داروهای ضد صرع، سطوح هورمون‌های جنسی سرم را تغییر می‌دهند (۲۸، ۲۹). زنان و مردان مبتلا به صرع، اغلب از اختلال عملکرد تولید مثلی رنج می‌برند (۳۰، ۳۱). اختلالات جنسی در ۳۰ تا ۵۰ درصد از بیماران مبتلا به صرع مشاهده می‌شود (۳۲، ۳۳). به نظر می‌رسد که سطح سرمی هورمون‌های جنسی، توسط درمان با داروهای ضد تشنج از جمله کاربامازپین تحت تأثیر قرار می‌گیرند (۲۹، ۳۷-۳۴). با به کارگیری سیستم تمایز سلول‌های بنیادین جنینی (ES) و آنالیز نشانگرهای ویژه بافتی مشخص شده که کاربامازپین تمایز اولیه مزودرمی و اندودرمی را القاء می‌کند، اما در مراحل بعدی سبب مهار تمایز می‌گردد؛ همچنین این دارو تکوین

نتایج حاصل از پژوهش حاضر نشان داد که مصرف داروی کاربامازپین در دوران ارگانوژنز و نیز ۱۰ روز اول پس از تولد می‌تواند اثراتی بر تکوین غدد جنسی موش‌های ماده اعمال کند. این اثرات شامل تأثیر بر روی تعداد اووسیت‌های اولیه، ثانویه، فولیکول‌گراف و جسم زرد است. چنانچه شاهد افزایش تعداد اووسیت‌های اولیه و کاهش تعداد اووسیت‌های ثانویه، فولیکول‌گراف و جسم زرد بودیم.

افراد نابالغ نسبت به تخریب غدد درون‌ریز و گنادها حساس می‌باشند؛ زیرا در این مرحله سیستم تولید مثلی در حال تکامل بوده و تغییرات کوچک در سطح هورمون‌های درون‌ریز می‌تواند منجر به تغییرات ساختاری و عملکردی دائمی گردد (۲۰). گزارش‌های

آدنو هیپوفیز، تغییر دهند (۳۴)؛ بنابراین اگر ترشح LH از هیپوفیز قدامی به اندازه کافی از LH-RH القا نشود، ممکن است در زنان سبب بروز چرخه های بدون تخمک گذاری و ناباروری گردد. گزارش ها در واقع نشان دهنده افزایش قابل توجه تعداد زنان مبتلا به صرع است که سیکل های بدون تخمک گذاری دارند (۴۴). اختلال در تکامل اووسیت ها می تواند به علت کاهش میزان هورمون های تخمدانی باشد (۴۵). پایین بودن تعداد کل فولیکول ها می تواند نشان دهنده اختلال عملکرد تخمدان باشد و به افزایش خطر کاهش ظرفیت باروری در مراحل بعدی زندگی فرد منجر شود (۴۶). در طی تکوین و بلوغ تخمک در تخمدان، با نزدیک شدن به زمان تخمک گذاری، میزان گلوکوتیون نیز افزایش می یابد (۴۷). گلوکوتیون پراکسیداز یکی از مهمترین آنزیم ها در مسیر متابولیسم گلوکوتیون است. پژوهش ها نشان می دهد که میزان فعالیت این آنزیم در افراد مبتلا به صرع کاهش می یابد. تحلیل جسم زرد نشان دهنده کاهش عملکرد سلولی است (۴۸). Motta اعلام کرد که تحلیل جسم زرد با کاهش تولید گلوکوتیون (GSH) تخمدانی رابطه مستقیم دارد (۴۹). پاسخ هیپوفیز به هورمون آزاد کننده هورمون لوتئینه کننده (LH-RH) در بیماران مبتلا به صرع تحت درمان با کاربامازپین و بیماران مبتلا به صرع درمان نشده مورد بررسی قرار گرفت. میانگین غلظت پایه از LH سرم در زنان مبتلای تحت درمان با کاربامازپین به طور قابل توجهی کمتر از زنان مبتلای درمان نشده بود. پاسخ LH به LH-RH نیز در زنان مبتلا تحت درمان با کاربامازپین کاهش یافته بود (۵۰)؛ بنابراین به نظر می رسد که با کاهش تولید گلوکوتیون، تعداد اجسام زرد نیز کاهش یابد.

### نتیجه گیری:

با توجه به یافته های حاصل می توان نتیجه گرفت که استفاده از داروی کاربامازپین در دوران بارداری بر تکوین تخمدان فرزندان موثر می باشد و

اکتودرمی را نیز القاء کرده و سبب تمایز عصبی سلول های بنیادین جنینی می گردد. با توجه به این که تمایز و تکامل تخمدان تحت تأثیر القانات مزودرمی صورت می پذیرد، انتظار داریم که این دارو بتواند در روند تکاملی تخمدان تأثیر گذار باشد (۳۸)؛ همچنین قابل ذکر است که روند فولیکولوژنز در موش های صحرایی از روز چهارم پس از تولد با کامل شدن تشکیل فولیکول های آغازی در روز سوم پس از تولد و شروع تبدیل آن ها به فولیکول های اولیه آغاز می شود (۳۹). مطالعات نشان دهنده اختلالات هورمونی هیپوفیز در افراد مبتلا به صرع است. غلظت LH و ترشح ضربانی آن در برخی از مردان و زنان مبتلا به صرع غیر طبیعی می باشد که این احتمالاً به علت اختلال در مولد پالس های GnRH هیپوتالاموس است (۳۰، ۴۲-۴۰). آزاد شدن LH ممکن است در سندرم های مختلف صرع، با توجه به تفاوت داروی ضد صرع مورد استفاده، تحت تأثیر قرار گیرد. در یک مطالعه روی زنان مبتلا به انواع صرع که از داروهای ضد صرع استفاده نکرده بودند، افزایش LH مشاهده شد (۴۱)، اگرچه در مطالعه ای دیگر نتایج نشان داد که فرکانس پالس LH در زنان مبتلا به صرع لوب تمپورال که تحت درمان با کاربامازپین قرار گرفته بودند، کاهش یافته است (۴۰). تخمک گذاری بستگی به افزایش ناگهانی هورمون LH پیش از تخمک گذاری دارد که توسط یک فیدبک مثبت از طریق افزایش سطح استروژن باعث تکامل فولیکول های تخمدانی می گردد. افزایش سنتز فوق العاده پروستاگلاندین در سلول های گرانولوزا فولیکول های پیش از تخمک گذاری، ناشی از افزایش LH می باشد (۳۷). در غیاب LH حتی اگر مقدار زیادی FSH موجود باشد، فولیکول وارد مرحله تخمک گذاری نخواهد شد (۴۳). داروهای ضد تشنج ممکن است عملکرد محور هیپوتالاموس-هیپوفیز (HPA) را از طریق یک مکانیزم بازخورد که با متابولیسم جانبی هورمون های جنسی تداخل ایجاد می کند و یا با اعمال اثرات مستقیم، بر تنظیم مرکزی

### تشکر و قدردانی:

این مطالعه حاصل پایان نامه خانم میترا نادری فر با کد ۱۷۱۳۰۵۰۴۹۲۲۰۰۸ در تاریخ ۹۲/۱۱/۱۳ می باشد که در محل دانشگاه آزاد اسلامی واحد همدان انجام شد. بدینوسیله از مسئولین محترم گروه زیست شناسی دانشگاه آزاد اسلامی واحد همدان و پرسنل محترم آزمایشگاه پاتولوژی بیمارستان شهید بهشتی همدان تشکر می نمایم.

موجب بروز چرخه های بدون تخمک گذاری می شود و به نظر می رسد می تواند باروری را تا حد زیادی مختل کند. استفاده از این دارو در دوران نوزادی نیز با شدت کمتری بر تکوین تخمدان موثر می باشد و ممکن است مصرف آن در دوران نوزادی اختلال کمتری نسبت به دوران جنینی بر میزان باروری داشته باشد. برای بررسی اثرات تراژوژنیک در انسان، مطالعات تکمیلی دقیق تری توصیه می شود.

### منابع:

1. Vezzani A, French J, Bartfai T, Baram TZ. The role of inflammation in epilepsy. *Nat Rev Neurol*. 2011; 7(1): 31-40.
2. Tuan NA, Cuong le Q, Allebeck P, Chuc NT, Persson HE, Tomson T. The incidence of epilepsy in a rural district of Vietnam: a community-based epidemiologic study. *Epilepsia*. 2010; 51(12): 2377-83.
3. Loscher W, Klitgaard H, Twyman RE, Schmidt D. New avenues for anti-epileptic drug discovery and development. *Nat Rev Drug Discov*. 2013; 12(10): 757-76.
4. Galbally M, Roberts M, Buist A, Perinatal Psychotropic Review G. Mood stabilizers in pregnancy: a systematic review. *Aust N Z J Psychiatry*. 2010; 44(11): 967-77.
5. Gentile S. Drug treatment for mood disorders in pregnancy. *Curr Opin Psychiatry*. 2011; 24(1): 34-40.
6. Gentile S. Neurodevelopmental effects of prenatal exposure to psychotropic medications. *Depress Anxiety*. 2010; 27(7): 675-86.
7. Iwamoto T, Takasugi Y, Higashino H, Ito H, Koga Y, Nakao S. Antinociceptive action of carbamazepine on thermal hypersensitive pain at spinal level in a rat model of adjuvant-induced chronic inflammation. *J Anesth*. 2011; 25(1): 78-86.
8. Lemos L, Fontes R, Flores S, Oliveira P, Almeida A. Effectiveness of the association between carbamazepine and peripheral analgesic block with ropivacaine for the treatment of trigeminal neuralgia. *J Pain Res*. 2010; 3: 201-12.
9. Smith HS, Argoff CE. Pharmacological treatment of diabetic neuropathic pain. *Drugs*. 2011; 71(5): 557-89.
10. Rajantie J, Lamberg-Allardt C, Wilska M. Does carbamazepine treatment lead to a need of extra vitamin D in some mentally retarded children? *Acta Paediatr Scand*. 1984; 73(3): 325-8.
11. Ornoy A. Neuroteratogens in man: an overview with special emphasis on the teratogenicity of antiepileptic drugs in pregnancy. *Reprod Toxicol*. 2006; 22(2): 214-26.
12. Glover SJ, Quinn AG, Barter P, Hart J, Moore SJ, Dean JC, et al. Ophthalmic findings in fetal anticonvulsant syndrome(s). *Ophthalmology*. 2002; 109(5): 942-7.
13. Moore SJ, Turnpenny P, Quinn A, Glover S, Lloyd DJ, Montgomery T, et al. A clinical study of 57 children with fetal anticonvulsant syndromes. *J Med Genet*. 2000; 37(7): 489-97.
14. Afshar M, Moallem S, Baharara J, Takjoo T. The protective role of folic acid on teratogenic effect of Carbamazepine in Balb/c mice. *J Gorgan Univ Med Sci*. 2010; 12(3): 1-9.
15. Matalon S, Schechtman S, Goldzweig G, Ornoy A. The teratogenic effect of carbamazepine: a meta-analysis of 1255 exposures. *Reprod Toxicol*. 2002; 16(1): 9-17.



16. Artama M, Auvinen A, Raudaskoski T, Isojarvi I, Isojarvi J. Antiepileptic drug use of women with epilepsy and congenital malformations in offspring. *Neurology*. 2005; 64(11): 1874-8.
17. Afshar M, Moallem SA, Houshang Mohammadpour A, Shiravi A, Majid Jalalian S, Jafar Gotalipour M. Teratogenic effects of carbamazepine on embryonic eye development in pregnant mice. *Cutan Ocul Toxicol*. 2010; 29(1): 10-5.
18. De Oliva SU, Miraglia SM. Carbamazepine damage to rat spermatogenesis in different sexual developmental phases. *Int J Androl*. 2009; 32(5): 563-74.
19. Oliva SU, Scarano WR, Okada FK, Miraglia SM. Harmful effects of carbamazepine on the postnatal development of the rat ventral prostate. *Reprod Biol Endocrinol*. 2012; 10: 22.
20. Dorostghoal M, Mahabadi MK, Adham S. Effects of maternal caffeine consumption on ovarian follicle development in wistar rats offspring. *J Reprod Infertil*. 2011; 2(1): 15-22.
21. Carson DD, Tang JP, Julian J. Heparan sulfate proteoglycan (perlecan) expression by mouse embryos during acquisition of attachment competence. *Dev Biol*. 1993; 155(1): 97-106.
22. Baird D. [Role of FSH and LH in follicle development]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2006; 35(5 Pt 2): 2S24-2S9.
23. Lakhman SS, Singh R, Kaur G. Morphine-induced inhibition of ovulation in normally cycling rats: neural site of action. *Physiol Behav*. 1989; 46(3): 467-71.
24. Shetty AJ, Narayana K, Bairy KL, Bhat P, D'Souza U. The effect of carbamazepine on sperm counts in Wistar rats--reflecting upon its mitogenic potential. *Reprod Biol*. 2007; 7(2): 177-81.
25. Naseri K, Sabetkasaei M, Moini Zanjani T, Saghaei E. Carbamazepine potentiates morphine analgesia on postoperative pain in morphine-dependent rats. *Eur J Pharmacol*. 2012; 674(2-3): 332-6.
26. Nayebi AM, Sharifi H, Ramadzani M, Rezazadeh H. Effect of acute and chronic administration of carbamazepine on Cisplatin-induced hyperalgesia in rats. *Jundishapur J Nat Pharm Prod*. 2012; 7(1): 27-30.
27. Afshar M, Moallem SA, Shiroy AH, Jalaliyan Hoseini SM. Eye malformations induced by carbamazepine in Mice. *J Gorgan Uni Med Sci*. 2008; 10(2): 11-16.
28. Isojarvi JI, Lofgren E, Juntunen KS, Pakarinen AJ, Paivansalo M, Rautakorpi I, et al. Effect of epilepsy and antiepileptic drugs on male reproductive health. *Neurology*. 2004; 62(2): 247-53.
29. Isojarvi JI, Pakarinen AJ, Myllyla VV. Effects of carbamazepine therapy on serum sex hormone levels in male patients with epilepsy. *Epilepsia*. 1988; 29(6): 781-6.
30. Herzog AG, Seibel MM, Schomer DL, Vaitukaitis JL, Geschwind N. Reproductive endocrine disorders in men with partial seizures of temporal lobe origin. *Arch Neurol*. 1986; 43(4): 347-50.
31. Morrell MJ, Montouris GD. Reproductive disturbances in patients with epilepsy. *Cleve Clin J Med*. 2004; 71(Suppl 2): S19-24.
32. Bilò L, Meo R, Valentino R, Di Carlo C, Striano S, Nappi C. Characterization of reproductive endocrine disorders in women with epilepsy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86(7): 2950-6.
33. Hamed S, Mohamed K, El-Taher A, Hamed E, Omar H. The sexual and reproductive health in men with generalized epilepsy: a multidisciplinary evaluation. *Int J Impot Res*. 2006; 18(3): 287-95.
34. Dana-Haeri J, Richens A. Effect of antiepileptic drugs on the hypothalamic-pituitary axis. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1981; 282(6267): 902.
35. Rodin E, Subramanian MG, Gilroy J. Investigation of sex hormones in male epileptic patients. *Epilepsia*. 1984; 25(6): 690-4.

36. Toone BK, Edeh J, Nanjee MN, Wheeler M. Hyposexuality and epilepsy: a community survey of hormonal and behavioural changes in male epileptics. *Psychol Med.* 1989; 19(4): 937-43.
37. Murialdo G, Manni R, De Maria A, Bonura ML, Polleri A, Tartara A. Luteinizing hormone pulsatile secretion and pituitary response to gonadotropin releasing hormone and to thyrotropin releasing hormone in male epileptic subjects on chronic phenobarbital treatment. *J Endocrinol Invest.* 1987; 10(1): 27-31.
38. Murabe M, Yamauchi J, Fujiwara Y, Miyamoto Y, Hiroshima M, Sanbe A, et al. Estimation of the embryotoxic effect of CBZ using an ES cell differentiation system. *Biochem Biophys Res Commun.* 2007; 356(3): 739-44.
39. Rajah R, Glaser EM, Hirshfield AN. The changing architecture of the neonatal rat ovary during histogenesis. *Dev Dyn.* 1992; 194(3): 177-92.
40. Drislane FW, Coleman AE, Schomer DL, Ives J, Levesque LA, Seibel MM, et al. Altered pulsatile secretion of luteinizing hormone in women with epilepsy. *Neurology.* 1994; 44(2): 306-10.
41. Bilo L, Meo R, Valentino R, Buscaino GA, Striano S, Nappi C. Abnormal pattern of luteinizing hormone pulsatility in women with epilepsy. *Fertil Steril.* 1991; 55(4): 705-11.
42. Herzog AG, Russell V, Vaitukaitis JL, Geschwind N. Neuroendocrine dysfunction in temporal lobe epilepsy. *Arch Neurol.* 1982; 39(3): 133-5.
43. Guyton A, Hall J. *Textbook of medical physiology.* 12<sup>th</sup> ed. Tehran: samat; 2011.
44. Mattson RH, Kramer JA, Caldwell BV, Cramer JA. Seizure frequency and the menstrual cycle: a clinical study. *Epilepsia.* 1981; 22: 242.
45. Hinshelwood MM, Demter-Arlotto M, Means G, Simpson E. Expression of genes encoding steroidogenic enzymes in the ovary. *Molecular biology of the female reproductive system.* USA: Academic Press. 1994; 6: 129-51.
46. Rolaki A, Drakakis P, Millingos S, Loutradis D, Makrigiannakis A. Novel trends in follicular development, atresia and corpus luteum regression: a role for apoptosis. *Reprod Biomed Online.* 2005; 11(1): 93-103.
47. Perreault SD, Barbee RR, Slott VL. Importance of glutathione in the acquisition and maintenance of sperm nuclear decondensing activity in maturing hamster oocytes. *Dev Biol.* 1988; 125(1): 181-6.
48. Shams S, Ashrafi M-R, Nori M, Irani H, Ashtiani M-TH, Mohseni A. Selenium and glutathione peroxidase deficiency in epileptic children. *Iran J Pediatr.* 2007; 17(2): 173-8.
49. Motta AB, Gimeno MF. Nitric oxide participates in the CL regression in ovaries isolated pharmacology. *Hum Reprod.* 2010; 75(12): 1335-9.
50. Isojarvi JI, Myllylä VV, Pakarinen AJ. Effects of carbamazepine on pituitary responsiveness to luteinizing hormone-releasing hormone, thyrotropin-releasing hormone, and metoclopramide in epileptic patients. *Epilepsia.* 1989; 30(1): 50-6.

## Evaluation of carbamazepine effect on gonadal development in female rats

Naderifar M<sup>1</sup>, Mahmoodi M<sup>1\*</sup>, Jafari M<sup>2</sup>, shahidi S<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Biology Dept., Islamic Azad University, Hamadan Branch, Hamadan, I.R. Iran; <sup>2</sup>Pathology Dept., Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, I.R. Iran; <sup>3</sup>Neurophysiology Research Center, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, I.R. Iran.

Received: 9/Mar/2015 Accepted: 16/Jun/2015

**Background and aims:** Carbamazepine is one of the most effective medicines in treating epilepsy; and its use is associated with teratogenic effects. The aim of this study was to evaluate the effect of carbamazepine during gonad development in female rats.

**Methods:** In this experimental study, 60 female pregnant rats were divided into 2 classes (n=8). Each class contains control, sham with doses 10, 15, 30 mg/kg of carbamazepine. All intraperitoneal injections were performed during 14-18 days of pregnant (for fetal gonad development) and 0-10 days after birth (for newborn gonad development). The newborns were allowed to reach 7 weeks old. The right ovary was removed and histological staining (Hematoxylin and Eosin) was performed. Data were analyzed using one and two ANOVA, and Tukey test.

**Results:** The results showed that carbamazepine causes increasing in the number of primary oocyte, but decreasing the number of secondary oocyte, graffian follicles and corpus luteum. It showed that the number of primary oocyte in fetal treated group with 30 mg/kg of carbamazepine has a significant increase compared to the fetal and newborn development rats groups (P<0.001). The number of secondary oocyte in all fetal treated groups showed a significant decrease compared to the other group (P<0.01). Also, it showed that the number of graffian follicles and corpus luteum in fetal treated groups has a significant decrease in comparison to the newborn treated rats (P<0.001).

**Conclusion:** This study showed that carbamazepine can remain negative effects on female sex glands during organogenesis processes. So, it seems that gonads are very sensitive to carbamazepine and its sensitivity is dependent to different doses.

**Keywords:** Carbamazepine, Female gonads, Fetal development, Postnatal development, Rat.

**Cite this article as:** Naderifar M, Mahmoodi M, Jafari M, Shahidi S. Evaluation of carbamazepine effect on gonadal development in female rats. J Shahrekord Univ Med Sci. 2015; 17(5): 53-63.

---

**\*Corresponding author:**

Biology Dept., Islamic Azad University, Hamadan Branch, Hamadan, I.R. Iran;  
Tel: 00989183138358, E-mail: minoomahmoodi@yahoo.com